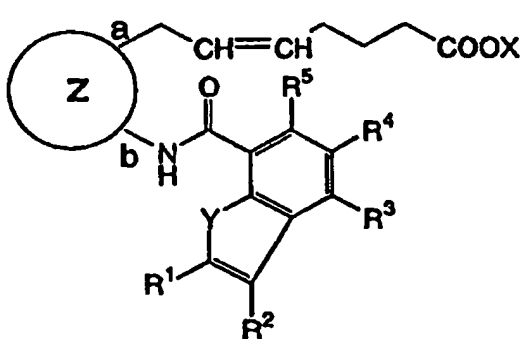




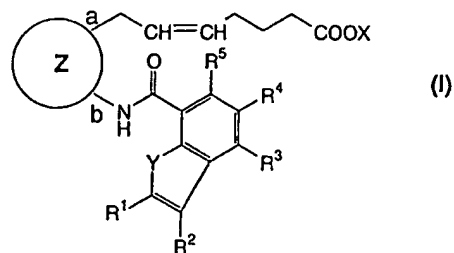
PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類6 C07D 307/91, 333/52, 333/54, 333/64, 333/62, 307/79, A61K 31/38, 31/34</p>	<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO98/25915</p> <p>(43) 国際公開日 1998年6月18日(18.06.98)</p>
<p>(21) 国際出願番号 PCT/JP97/04526</p> <p>(22) 国際出願日 1997年12月10日(10.12.97)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平8/331962 1996年12月12日(12.12.96) JP</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 塩野義製薬株式会社(SHIONOGI & CO., LTD.)(JP/JP) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 本摩恒利(HONMA, Tsunetoshi)(JP/JP) 〒630-02 奈良県生駒市青山台117-42 Nara, (JP) 平松義春(HIRAMATSU, Yoshiharu)(JP/JP) 〒578 大阪府東大阪市水走1-4-13 Osaka, (JP) 有村昭典(ARIMURA, Akinori)(JP/JP) 〒558 大阪府大阪市住吉区南住吉1-7-32-304 Osaka, (JP)</p> <p>(74) 代理人 弁理士 山内秀晃(YAMAUCHI, Hideaki) 〒541 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka, (JP)</p>		<p>(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーロパ特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54)Title: FUSED HETEROCYCLIC BENZENECARBOXYLIC ACID AMIDE DERIVATIVES AND PGD₂ ANTAGONISTS CONTAINING THE SAME</p> <p>(54)発明の名称 ヘテロ環縮合ベンゼンカルボン酸アミド誘導体およびそれを含有するPGD₂拮抗剤</p> <p>(57) Abstract Compounds represented by general formula (I), pharmaceutically acceptable salts thereof or hydrates of the same, each having PGD₂ antagonism and inhibitory effects on eosinophilic infiltration and being useful as remedies for diseases in which mast cell dysfunction participates, systemic mastocytosis and systemic mast cell activation disorders, tracheal constriction inhibitors, anti-asthmatic agents, anti-allergic rhinitis drugs, anti-allergic conjunctivitis drugs, anti-urticarial drugs, remedies for ischemic reflow disorders, anti-inflammatory agents, and anti-atopic dermatitis agents.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		

(57) 要約

PGD₂拮抗作用、好酸球浸潤抑制作用を有し、肥満細胞機能不全が関与する疾患、全身性肥満細胞症及び全身性肥満細胞活性化障害の治療剤、さらには抗気管収縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー性鼻炎剤、抗アレルギー性結膜炎剤、抗蕁麻疹剤、虚血再灌流傷害治療薬、抗炎症剤、抗アトピー性皮膚炎剤に有用である化合物 (I) :



もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を目的として開発した。

PCTに基づいて公開される国際出願のパムフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード (参考情報)

AL	アルバニア	FI	フィンランド	LT	リトアニア	SN	セネガル
AM	アルメニア	FR	フランス	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
AT	オーストリア	GA	ガボン	LV	ラトヴィア	TD	チャド
AU	オーストラリア	GB	英国	MC	モナコ	TG	トーゴ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BB	バルバドス	GM	ギニア	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BE	ベルギー	GN	ギニア・ビサウ			TT	トリニダード・トバゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GW	ギニア・ビサウ	ML	マリ	UG	ウガンダ
BG	ブルガリア	GR	ギリシャ	MN	モンゴル	UZ	ウズベキスタン
BJ	ベナン	HN	ハンガリー	MR	モリタニア	VN	ベトナム
BR	ブラジル	ID	インドネシア	MW	マラウイ	YU	ユーゴスラヴィア
BY	ベラルーシ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	ZW	ジンバブエ
CA	カナダ	IL	イスラエル	NE	ニジェール		
CC	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NL	オランダ		
CF	コンゴ共和国	JP	日本	NO	ノルウェー		
CH	スイス	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CI	コートジボワール	KR	韓国	PL	ポーランド		
CM	カメルーン	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
CN	中国	KR	韓国	RO	ルーマニア		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア		
CY	キプロス	LC	セント・ルシア	SD	スーダン		
CZ	チェコ	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン		
DE	ドイツ	LK	スリランカ	SG	シンガポール		
DK	デンマーク	LR	リベリア	SI	スロベニア		
EE	エストニア	LS	レソト	SK	スロヴァキア		
ES	スペイン			SL	シエラ・レオネ		

明 細 書

ヘテロ環縮合ベンゼンカルボン酸アミド誘導体およびそれを含有する PGD_2 拮抗剤

技術分野

本発明は、ヘテロ環縮合ベンゼンカルボン酸アミド誘導体、それを含有する医薬組成物、 PGD_2 （プロスタグランジン D_2 ）拮抗剤および鼻閉治療剤に関する。

背景技術

本発明化合物に類似するビスクロ環アミド誘導体の一部のものはトロンボキサン A_2 （ TXA_2 ）拮抗剤として有用であることが記載されている（特公平3-53295号明細書）。しかしながら、特公平3-53295号に記載された化合物については、いずれも TXA_2 拮抗剤としての有用性が開示されているにすぎず、本発明で明らかにされた PGD_2 拮抗剤としての用途については、何ら示唆されていない。また、ビスクロ環スルホンアミド誘導体の中間体として、ビスクロ環アミド誘導体が記載されている（特公平5-79060号明細書、特公平6-23170号明細書および Chem. Pharm. Bull. Vol.37, No.6 1524-

1533(1989)）が、本発明化合物とはアミドに結合する置換基が異なっている。また、本発明化合物に類似する化合物はWO97/00853号に記載されており、 PGD_2 拮抗剤としての有用性が記載されている。しかしながら、WO97/00853号に記載された化合物が、好酸球浸潤抑制作用を有することは何ら示唆されていない。

TXA_2 は、その作用として血小板凝集作用、血栓形成作用等があるため、 TXA_2 拮抗剤は、 TXA_2 に拮抗することで、抗血栓剤、心筋梗塞、喘息の治療剤として有用であると考えられている。一方、本発明の PGD_2 拮抗剤は、 PGD_2

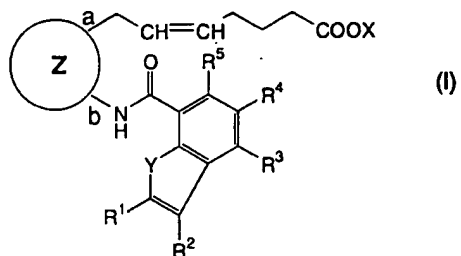
の生産過多に起因する症状の改善、詳しくは、肥満細胞機能不全が関与する疾患、例えば全身性肥満細胞症及び全身性肥満細胞活性化障害の治療剤、さらには抗気管収縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー性鼻炎剤、抗アレルギー性結膜炎剤、抗蕁麻疹剤、虚血再灌流傷害治療薬、抗炎症剤、抗アトピー性皮膚炎剤として有用である。

PGD_2 は肥満細胞から産生遊離される最も主要なプロスタノイドであり、免疫学的あるいは非免疫学的刺激により活性化されたシクロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase) により、アラキドン酸 (arachidonic acid) から PGG_2 、 PGH_2 を経て産生される。 PGD_2 は種々の強力な生理的、病的な作用を有する。例えば、強い気管収縮を起こし気管支喘息の病態を形づくり、さらに全身性アレルギー状態においては末梢血管を拡張しアナフィラキシーショックの原因となる。とりわけ PGD_2 をアレルギー性鼻炎の鼻閉症状の発現の原因物質の一つであるとする考えが注目を集めている。そのため、鼻閉症状の軽減を目的とする薬物として PGD_2 の生合成阻害剤、あるいは受容体拮抗剤の開発が考えられている。 PGD_2 の生合成阻害剤は他の生体内でのプロスタグランジン類の合成に大きな影響を及ぼす可能性があることから、 PGD_2 受容体に特異的な PGD_2 受容体拮抗剤 (遮断薬) の開発が望まれている。

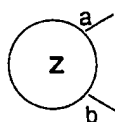
発明の開示

本発明者らは、 PGD_2 受容体に特異的な PGD_2 受容体拮抗剤 (遮断薬) を開発するために鋭意、研究した結果、下記一般式 (I) で示される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物が PGD_2 受容体拮抗剤として強力な作用を有し、かつ好酸球浸潤抑制作用を有し、鼻閉治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。なお、 PGD_2 拮抗作用を有する本発明化合物は、公知の TXA_2 拮抗作用を有する化合物と比べてその作用点、機序が異なると共に、適応も異なり、全く異なる性質のものである。

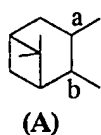
即ち、本発明は式 (I) :



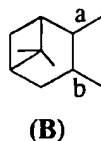
(式中、



は



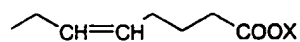
または



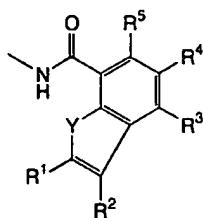
を表わし、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシまたは置換されていてもよいアミノを表わすか、または R^1 および R^2 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい炭素環を表わしてもよく、 R^3 および R^4 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよいチオフェンを表わしてもよく、または R^4 および R^5 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい炭素環を表わしてもよい、YはOまたはSを表わし、Xは水素またはアルキルを表わし、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

本明細書において、式 (I) 中、



(式中、Xは前記と同意義である)を α 鎖といい、



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 およびYは前記と同意義である)を ω 鎖という。

また、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす。

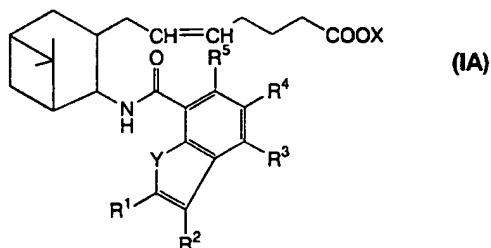
図面の簡単な説明

図1は抗原誘発による鼻腔内好酸球浸潤に対する化合物(IA-a-1)の作用を示す図である。

図中、白いカラムは卵白アルブミンの代わりに生理食塩水を点鼻した群、黒いカラムは抗原を点鼻し、炎症反応を惹起し、本発明化合物(IA-a-1)を投与しなかった群、斜線のカラムは抗原を点鼻し、炎症反応を惹起し、本発明化合物(IA-a-1)を投与した群である。また、*はピークル群に対して $p < 0.05$ であることを示す。

発明を実施するための最良の形態

式(I)で示される化合物の具体例として、式(IA)：

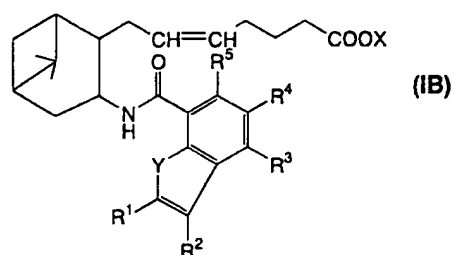


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、YおよびXは前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げ

られる。

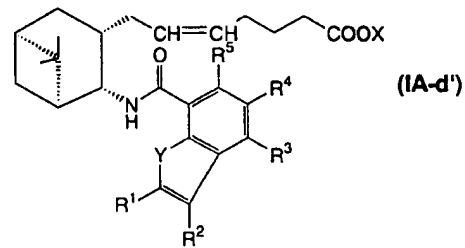
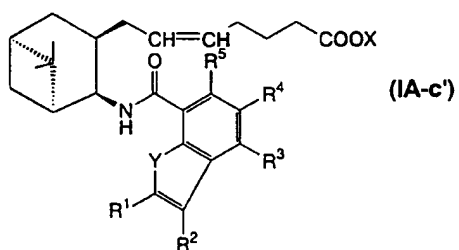
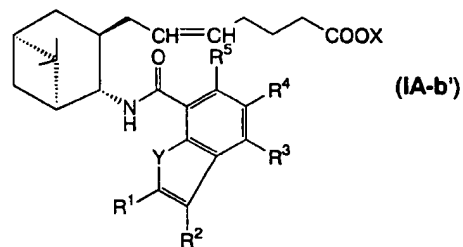
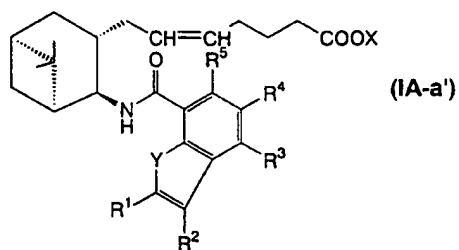
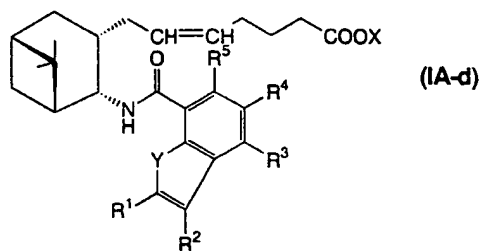
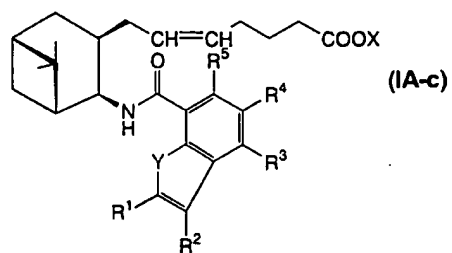
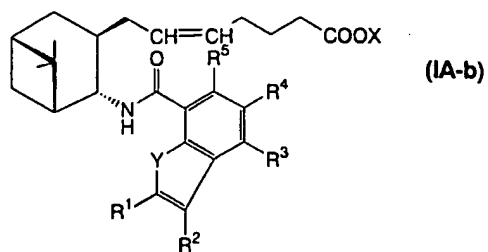
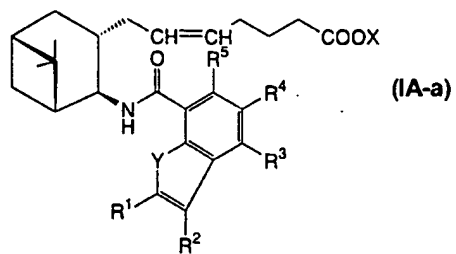
同様にして、式 (I.B) :



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、YおよびXは前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。

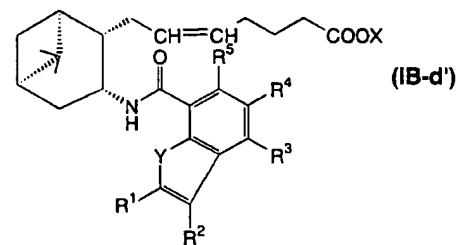
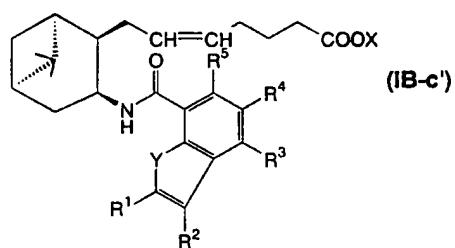
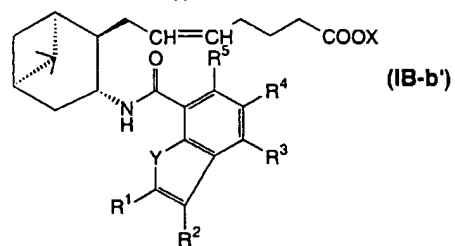
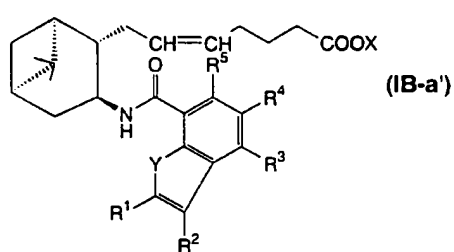
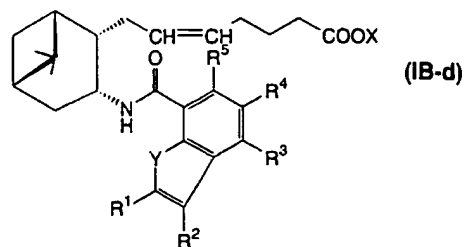
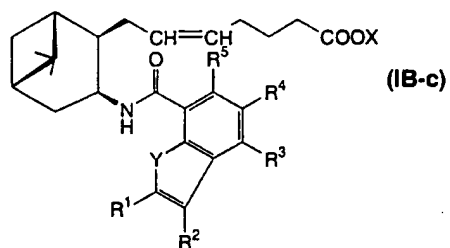
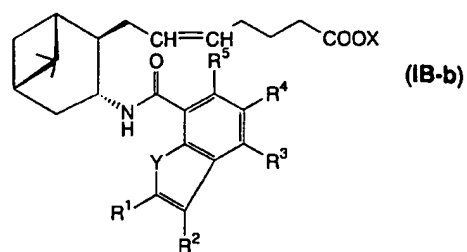
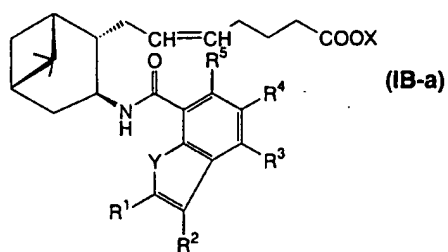
さらに詳しくは、式 (I A) で示される化合物の具体例として、



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、YおよびXは前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物が挙げられ、好ましくは、式(IA-a)で示される化合物が挙げられる。

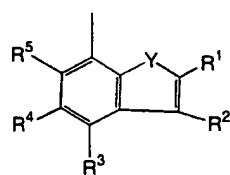
同様に式(IB)で示される化合物の具体例として、



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 Y および X は前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

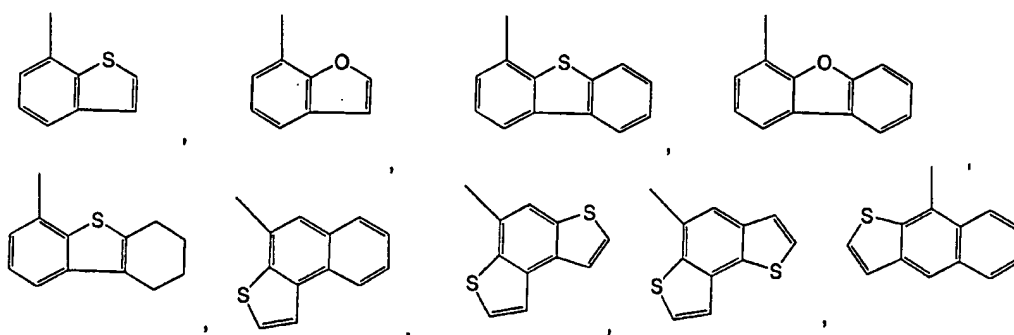
で示される化合物が挙げられる。

また、式(I)で示される化合物中、部分構造式：



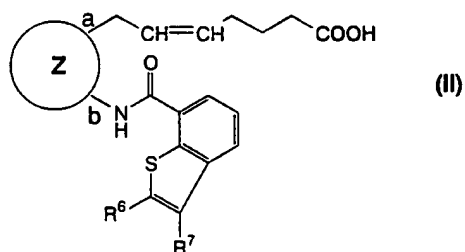
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および Y は前記と同意義である)

で示される基としては、

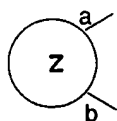


等が例示される。該環状基はアルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシまたは置換されていてもよいアミノ等で置換されていてもよい。中でも、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 がそれぞれ独立して水素、メチル、*t*-ブチル、メチルチオ、メトキシ、プロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである場合の化合物が好ましい。

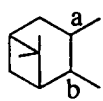
さらに好ましい態様として、式 (II) :



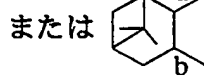
(式中、



は



(A)



(B)

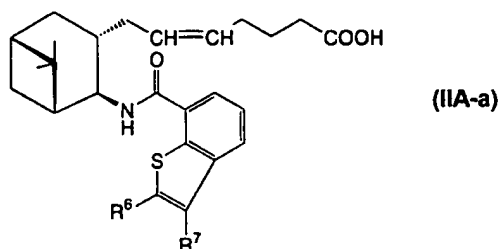
を表わし、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアシルオキシを表わし、 α 鎖の二重結合はE配置ま

たはZ配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。

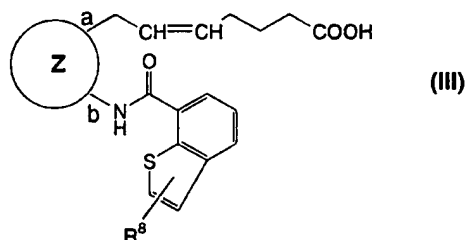
式(II)中、好ましくは、式(IIA-a)：



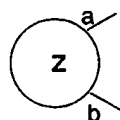
(式中、 R^6 および R^7 は前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。中でも、 R^6 および R^7 がそれぞれ独立して水素、メチル、t-ブチル、メチルチオ、メトキシ、プロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである場合の化合物が好ましい。

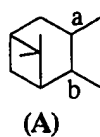
さらに最も好ましい態様として、式(III)：



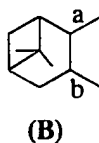
(式中、



は



または

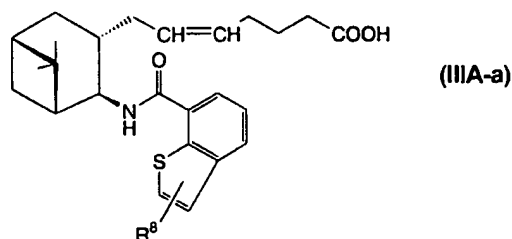


を表わし、

R^8 は水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアシルオキシを表わし、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物が挙げられる。

式 (III) 中、好ましくは、式 (III A-a) :



(式中、 R^8 は前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物が挙げられる。中でも、 R^8 が水素、メチル、t-ブチル、メチルチオ、メトキシ、プロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである場合の化合物が好ましい。

さらに別の態様として、 α 鎖の二重結合がE配置である化合物または α 鎖の二重結合がZ配置である化合物が挙げられる。

さらに別の態様として、式 (I) で示される化合物を含有する医薬組成物、 PGD_2 拮抗剤が挙げられ、特に鼻閉治療剤として有用である。本発明の PGD_2 拮抗剤は、炎症性細胞の浸潤をも抑制する。「炎症性細胞」とは、全てのリンパ球、好酸球、好中球およびマクロファージを含み、好ましくは好酸球である。

本発明の化合物 (I) は PGD_2 受容体と結合することによる PGD_2 拮抗作用を示し、 PGD_2 の生産過多に起因する肥満細胞機能不全に関連した疾患の治療剤として有用である。例えば全身性肥満細胞症や全身性肥満細胞活性化障害の治療剤、抗気管収縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー性鼻炎剤、抗アレルギー性結膜炎剤、抗蕁麻疹剤、虚血再灌流傷害治療薬、抗炎症剤、抗アトピー性皮膚炎剤とし

て用いることができる。また、本発明化合物（I）は、炎症性細胞の浸潤抑制作用を示す。特に、本発明化合物（I）は鼻閉症の治療剤として有用である。

本明細書において用いる各種語句の定義は、以下の通りである。

「アルキル」としては直鎖状若しくは分岐状のC1～C8のアルキルを意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、i-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル等が挙げられ、好ましくは、メチルである。

「アルコキシ」とは、C1～C8のアルコキシを意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ等が挙げられ、好ましくは、メトキシである。

「アルキルチオ」とは、前記の「アルキル」から、誘導されるアルキルチオを意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ等が挙げられ、好ましくは、メチルチオである。

「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

「アシルオキシ」における「アシル」とは、脂肪族カルボン酸由来のC1～C9のアシルを意味し、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等が挙げられる。「アシルオキシ」とは、前記の「アシル」から誘導されるアシルオキシを意味し、例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ等が挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」における置換基とは、アルキル、アシル、アルコキシカルボニル、アルキルスルホニル、アリールスルホニル等のモノーもしくはジ-置換アミノが挙げられる。該アルキル、アシルおよびアルコキシは前記における定義と同様であり、「アリール」とは、フェニル、ナフチルを意味する。置換されていてもよいアミノとは、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、アセチルアミノ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、メシル、エチルスルホニル、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル等が挙げられ

る。

「炭素環」とは、飽和または不飽和の炭素環を意味し、シクロ環またはベンゼン環が挙げられる。

「シクロ環」とは、C 3～C 8の環状アルキルを意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル等が挙げられる。

「置換されていてもよい炭素環」および「置換されていてもよいチオフェン」における置換基とは、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシおよび置換されていてもよいアミノから選ばれる1～3個の基で置換されていてもよいが、環上におけるそれらの置換基は、置換可能な任意の位置で置換していてもよい。該アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシおよび置換されていてもよいアミノは前記における定義と同様である。

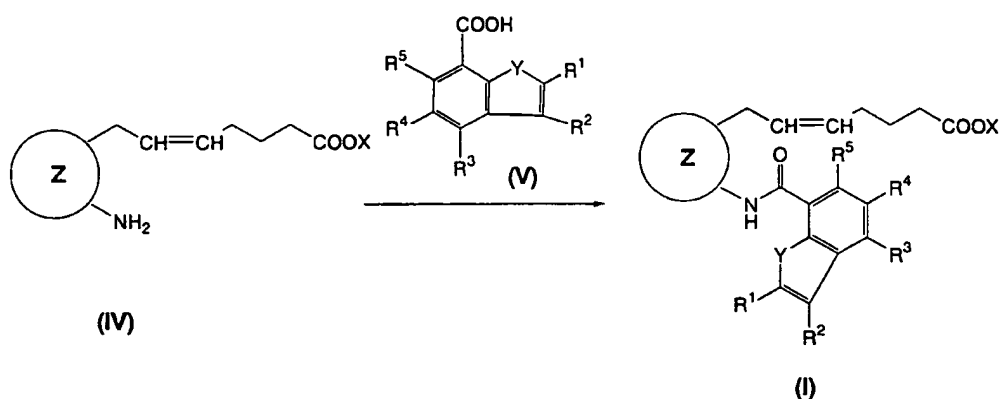
一般式(I)の化合物の塩としては、アルカリ金属塩（例えば、リチウム塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩等）、アルカリ土類金属塩、（例えば、カルシウム塩等）、有機塩基（例えば、トロメタミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、2-アミノブタン、1-ブチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、n-ブチルメチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N-イソプロピルシクロヘキシルアミン、フルフリルアミン、ベンジルアミン、メチルベンジルアミン、ジベンジルアミン、N,N-ジメチルベンジルアミン、2-クロロベンジルアミン、4-メトキシベンジルアミン、1-ナフタレンメチルアミン、ジフェニルベンジルアミン、トリフェニルアミン、1-ナフチルアミン、1-アミノアントラセン、2-アミノアントラセン、デヒドロアピエチルアミン、N-メチルモリホリンもしくはピリジン）との塩、またはアミノ酸塩（例えば、リジン塩もしくはアルギニン塩等）を挙げることができる。

一般式(I)の化合物の水和物は、本発明化合物(I)と任意の割合で配位し

ていても良い。

本発明化合物は、一般式 (I) で示され、可能な立体配置を表わし、 α 鎖中の二重結合は E 配置または Z 配置であることを表わし、ビシクロ環に結合する結合手は R 配置または S 配置であることを表わし、その全ての立体異性体(ジアステレオマー、エピマー、エナンチオマーなど)、ラセミ体又はそれらの混合物を含む。

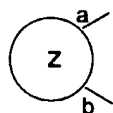
本発明化合物の一般的調製法を以下に示す。尚、障害となる置換基を有する基である場合には、予め保護し、望ましい段階でその保護基を除去すれば良い。



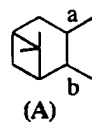
(式中、Z 環、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、Y および X は前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合は E 配置または Z 配置を表わす)

一般式 (I) で示される化合物は、上記反応式で示されるごとく、一般式 (IV) で示されるアミノ化合物に式 (V) で示されるカルボン酸またはその反応性誘導体を反応させることにより製造することができる。

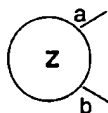
本反応法における原料化合物 (IV) 中、



が



である化合物は、特公平 6-23170 号明細書に記載されている。また、



が



(B)

である化合物は、特開昭 61-49 号明細書および特開平 2-180862 号明細書に記載されている。

一般式 (V) で示されるカルボン酸とは、ベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、2-ブロモベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、3-ブロモベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、2,3-ジブロモベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、2-メチルベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、3-メチルベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、4-メチルベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、5-メチルベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、6-メチルベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、2-メチルチオベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、3-メチルチオベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、2-メトキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、3-メトキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、4-メトキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、5-メトキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、6-メトキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、3-tert-ブチルベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、3-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、4-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、6-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、2-アセトキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、3-アセトキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、6-アセトキシベンゾ [b] チオフェン-7-カルボン酸、ジベンゾチオ

フェン-4-カルボン酸、ナフト[2, 1-b]チオフェン-4-カルボン酸、6-メトキシナフト[2, 1-b]チオフェン-4-カルボン酸、ベンゾ[b]フラン-7-カルボン酸、ジベンゾフラン-4-カルボン酸等である。これらのカルボン酸は、それぞれ前記定義の置換基を有することができる。

これらのカルボン酸は、J. Org. Chem., 3 108-119 (1938)、J. Med. Chem., Vol. 15, No. 4, 370-373 (1972)、J. Heterocyclic Chem., 25, 1271-1272 (1988)、HETEROCYCLES, Vol. 20, No. 10, 2035-2037 (1983)、J. Med. Chem. 38, 3951-3956 (1995) または J. Chem. Soc., 2624-2630 (1957)、J. Chem. Soc. Perkin Trans 11, 1479-1485 (1984)、J. Org. Chem., 22, 687-689 (1957) 記載の方法に準じて合成できるものである。

一般式(V)で示されるカルボン酸の反応性誘導体とは、対応する酸ハロゲン化物(例えば、塩化物、臭化物、沃化物)、酸無水物(例えば、ぎ酸もしくは酢酸との混合酸無水物)、活性エステル(例えば、スクシンイミドエステル)などを意味し、通常アミノ基のアシル化に使用するアシル化剤を包含する。例えば、酸ハロゲン化物とするときは、ハロゲン化チオニル(例えば、塩化チオニル)、ハロゲン化リン(例えば、三塩化リン、五塩化リン)、ハロゲン化オギザリル(例えば、塩化オギザリル)等と公知の方法(例えば、新実験化学講座14巻1787頁(1978); Synthesis 852-854 (1986); 新実験化学講座22巻115頁(1992))に従って反応させればよい。

反応は通常のアミノ基のアシル化反応の条件に従って行えばよく、例えば、酸ハロゲン化物による縮合反応の場合、溶媒としてエーテル系溶媒(例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン)、ベンゼン系溶媒(例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(例えば、ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム)、その他、酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルおよびそれらの含水溶媒などを使用し、要すれば塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジン、N、N-ジ

メチルアミノピリジン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基、あるいは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの無機塩基)の存在下、冷却下ないし室温あるいは加熱下、好ましくは-20℃ないし氷冷下あるいは室温ないし反応系の加熱還流温度で、数分ないし数10時間、好ましくは0.5時間ないし24時間、より好ましくは1時間ないし12時間実施すればよい。また、カルボン酸を反応性誘導体とはせずに、遊離のまま使用する場合には、アミンとカルボン酸の縮合反応に使用する縮合剤(例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-メチルアミノプロピル)カルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール)の存在下に反応させる。

他の反応性誘導体あるいは遊離の酸とアミン(IV)との反応においても、各反応性誘導体あるいは遊離酸の性質に応じて、公知の方法に従い、反応条件を定めればよい。反応生成物は通常の前製法、例えば、溶媒抽出、クロマトグラフィー、再結晶法などにより、精製することができる。

本発明目的化合物(I)において、所望により、対応するエステル誘導体とすることもできる。例えば、エステル誘導体はカルボン酸を公知の方法に従いエステル化することにより製造することができる。また、所望により、反応条件によって、E体、Z体またはそれらの混合物が生成する。

本発明の化合物(I)を治療に用いるには、通常の前口又は非前口投与用の製剤として製剤化する。本発明の化合物(I)を含有する医薬組成物は、前口及び非前口投与のための剤形をとることができる。即ち、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などの前口投与製剤、あるいは、静脈注射、筋肉注射、皮下注射などの注射用溶液又は懸濁液、吸入薬、点眼薬、点鼻薬、坐剤、もしくは軟膏剤などの経皮投与用製剤などの非前口製剤とすることもできる。

これらの製剤は当業者既知の適当な担体、賦形剤、溶媒、基剤等を用いて製造することができる。例えば、錠剤の場合、活性成分と補助成分と一緒に圧縮又は成型する。補助成分としては、製剤的に許容される賦形剤、例えば結合剤(例、

トウモロコシでん粉)、充填剤(例、ラクトース、微結晶性セルロース)、崩壊剤(例、でん粉グリコール酸ナトリウム)又は滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム)などが用いられる。錠剤は、適宜、コーティングしてもよい。シロップ剤、液剤、懸濁剤などの液体製剤の場合、例えば、懸濁化剤(例、メチルセルロース)、乳化剤(例、レシチン)、保存剤などを用いる。注射用製剤の場合、溶液、懸濁液又は油性もしくは水性乳濁液の形態のいずれでもよく、これらは懸濁安定剤又は分散剤などを含有していてもよい。吸入剤として使用する場合は吸入器に適応可能な液剤として、点眼剤として使用する場合は液剤又は懸濁化剤として用いる。特に鼻閉症治療のための点鼻薬として用いる場合、通常の製剤化の方法に従って、液剤、懸濁化剤として用いるか、あるいは粉末化剤(例、ヒドロキシプロピルセルロース、カーボボール)等を加え、粉末剤として鼻孔に加える。あるいは、低沸点の溶媒とともに特殊な容器に充填し、噴射剤として用いることができる。

化合物(I)の投与量は、投与形態、患者の症状、年齢、体重、性別、あるいは併用される薬物(あるとすれば)などにより異なり、最終的には医師の判断に委ねられるが、経口投与の場合、体重1 kgあたり、1日0.01~100 mg、好ましくは0.01~10 mg、より好ましくは0.01~1 mg、非経口投与の場合、体重1 kgあたり、1日0.001~100 mg、好ましくは0.001~1 mg、より好ましくは0.001~0.1 mgを投与する。これを1~4回に分割して投与すればよい。

以下に実施例を挙げて本発明を詳しく説明するが、これらは単なる例示であり本発明はこれらに限定されるものではない。

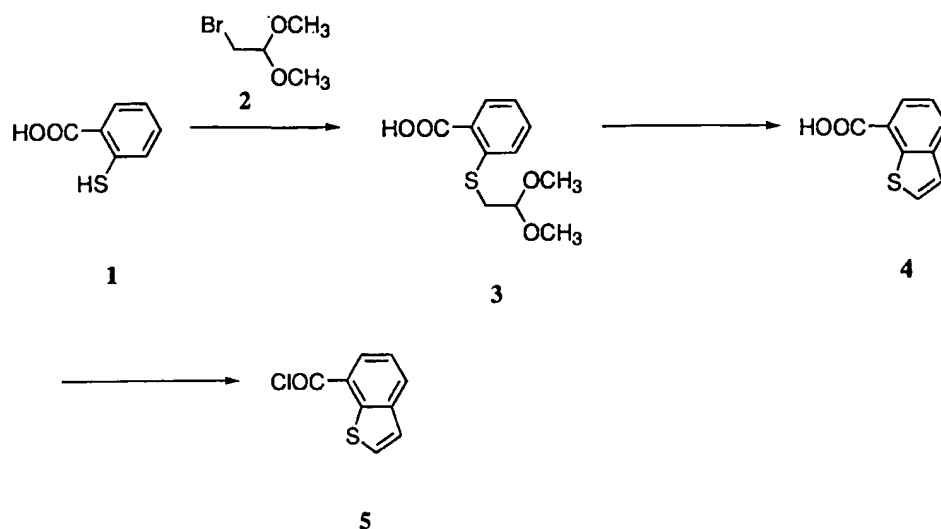
本実施例中における略語の意味を示す。

t-Bu

t-ブチル

参考例 1

ベンゾ[b]チオフェン-7-カルボニルクロリド(5)の製造



チオサリチル酸(1) (15.94 g, 103 mmol)、4.4N-ナトリウムメトキシドのメタノール溶液(58.8 ml, 256 mmol)をメタノール(77 ml)に溶解し、次いで2-ブromo-1,1-ジメトキシエタン(2) (14.7 ml, 131 mmol)を加え2.5時間加熱還流した。反応液を氷水で希釈後、希塩酸で酸性とし、析出結晶を濾過、水洗、乾燥し化合物(3)を23.87 g得た。収率95.3%

mp 115-116°C

化合物(3) (23.87 g, 98.5 mmol)をクロロベンゼン(230 ml)とポリリン酸(54 g)の攪拌還流液へ50分を要し滴下した。2時間攪拌還流後、反応液を冷却し、上澄み液を傾斜法で取り出し、新たなクロロベンゼンで反応物を洗浄した。上澄み液と洗浄液を合併し、減圧で濃縮した。得られた赤色の残渣は10%水酸化ナトリウム(40 ml)に溶かしトルエンでよく洗浄した。水溶液は10%塩酸で中和し、析出結晶を濾過、水洗、アルコールから再結晶しカルボン酸(4)を12.11 g得た。収率68.9%

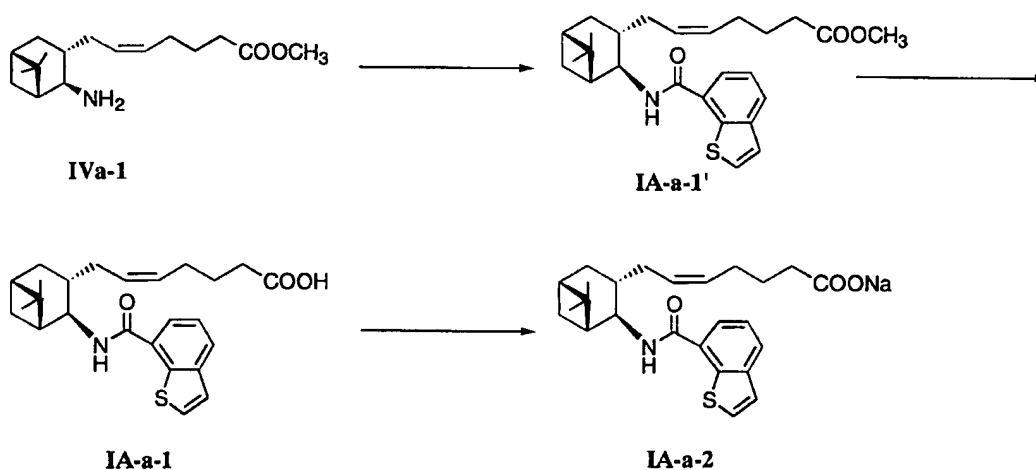
mp 186-187°C

化合物(4) (231 mg, 1.3 mmol)、塩化チオニル(0.28 ml)、

ジメチルホルムアミド（１滴）をトルエン（３ｍｌ）と１時間加熱、還流した後、溶媒を減圧留去して目的化合物（５）を２３６ｍｇ得た。収率１００％

実施例 1

（５Ｚ）－７－｛（１Ｒ，２Ｒ，３Ｓ，５Ｓ）－２－（ベンゾ〔ｂ〕チオフェン－７－イル－カルボニルアミノ）－６，６－ジメチル－ビスクロ〔３．１．１．〕ヘプト－３－イル｝－５－ヘプテン酸ナトリウム（ＩＡ－ａ－２）の製造



（第１工程）

特公平６－２３１７０号明細書記載の化合物（ＩＶａ－１）（２７９ｍｇ，１．０ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（３ｍｌ）に溶解、トリエチルアミン（０．５ｍｌ，３．６ｍｍｏｌ）と参考例１記載のベンゾ〔ｂ〕チオフェン－７－カルボニルクロリド（５）（２３６ｍｇ，１．２ｍｍｏｌ）を加え２時間攪拌した。反応混合物は水で希釈トルエン抽出した。有機層を希塩酸、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（トルエン：酢酸エチル ９６：４）で精製して化合物（ＩＡ－ａ－１'）を４３３ｍｇ得た。

収率９８．５％

$[\alpha]_D^{23} = +63.1^\circ$ (c=1.01%, CH₃OH)

元素分析 ($C_{26}H_{33}NO_3S \cdot 0.1H_2O$ として)

計算値 (%) : C, 70.75; H, 7.58; N, 3.17; S, 7.26

実測値 (%) : C, 70.58; H, 7.75; N, 3.30; S, 7.34

(第2工程)

化合物 (IA-a-1') (433 mg, 0.99 mmol) をメタノール (4 ml) に溶解し、4N-水酸化ナトリウム (0.61 ml, 2.46 mmol) を加えた。6時間攪拌後、1N-塩酸 (2.5 ml) で中和し水で希釈、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧で濃縮した。残渣をトルエン/n-ヘキサンから再結晶しプリズム状結晶 (IA-a-1) を 376 mg 得た。収率 89.3%。mp 85-87℃。

$[\alpha]_D^{23} = +68.4^\circ$ (c=1.01%, CH₃OH)

元素分析 ($C_{25}H_{31}NO_3S$ として)

計算値 (%) : C, 70.56; H, 7.34; N, 3.29; S, 7.53

実測値 (%) : C, 70.47; H, 7.43; N, 3.54; S, 7.53

(第3工程)

化合物 (IA-a-1) (1.00 g, 2.35 mmol) をメタノール (16 ml) に溶解し 1N-水酸化ナトリウム (2.23 ml, 2.23 mmol) を加え、溶媒を減圧で濃縮した。残渣を少量の酢酸エチルに溶かし、n-ヘキサンで希釈した。不溶物をメタノールに溶かし減圧乾固し目的化合物 (IA-a-2) を 1.053 g 得た。収率 100%。

$[\alpha]_D^{23} = +51.7^\circ$ (c=1.01%, CH₃OH)

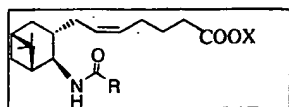
元素分析 ($C_{25}H_{30}NO_3SNa \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値 (%) : C, 66.29; H, 6.67; N, 3.09; S, 7.08; Na, 5.08

実測値 (%) : C, 66.04; H, 6.92; N, 3.24; S, 6.97; Na, 4.81

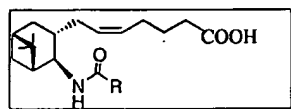
上記実施例と同様にして製造した化合物および物性値を以下の表1～表10に示す。

表 1



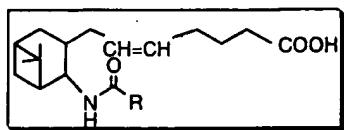
Compd No.	X	R	Compd No.	X	R
IA-a-1	H		IA-a-8	H	
IA-a-1'	CH ₃		IA-a-9	H	
IA-a-2	Na		IA-a-10	H	
IA-a-3	H		IA-a-11	H	
IA-a-4	H		IA-a-12	H	
IA-a-5	H		IA-a-13	H	
IA-a-6	H		IA-a-14	H	
IA-a-7	H				

表 2



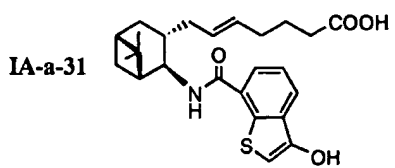
Compd No.	R	Compd No.	R
IA-a-15		IA-a-23	
IA-a-16		IA-a-24	
IA-a-17		IA-a-25	
IA-a-18		IA-a-26	
IA-a-19		IA-a-27	
IA-a-20		IA-a-28	
IA-a-21		IA-a-29	
IA-a-22		IA-a-30	

表 3

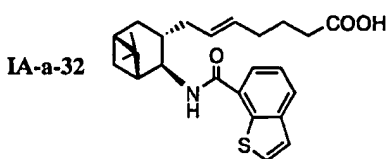
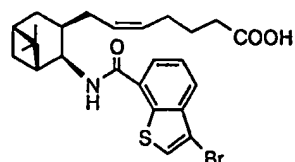


Compd.No.

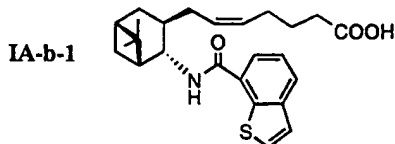
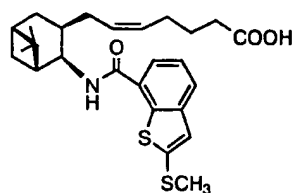
Compd.No.



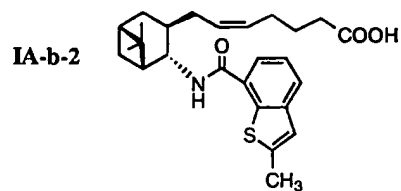
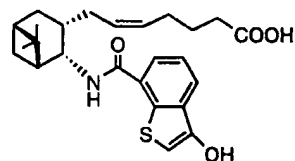
IA-c-2



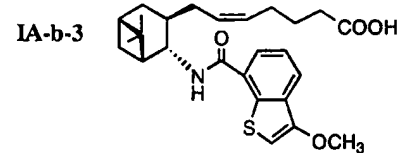
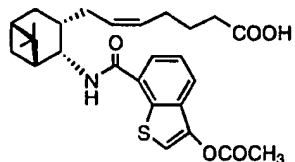
IA-c-3



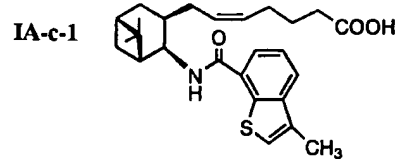
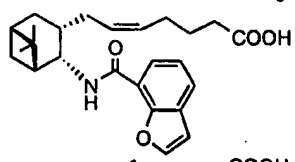
IA-d-1



IA-d-2



IA-d-3



IA-d-4

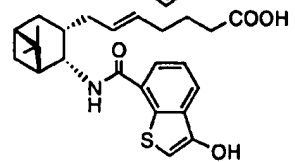
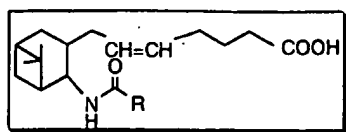


表 4



Compd.No.

Compd.No.

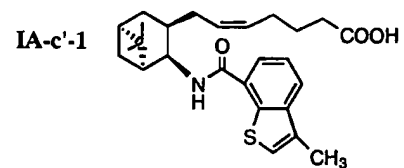
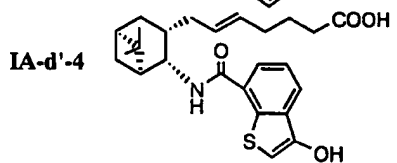
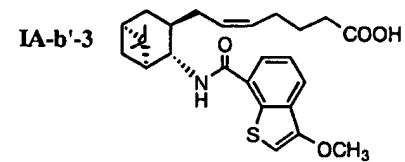
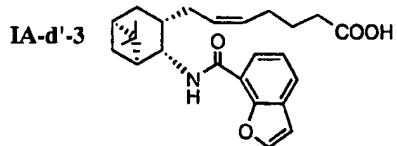
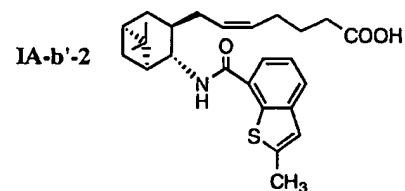
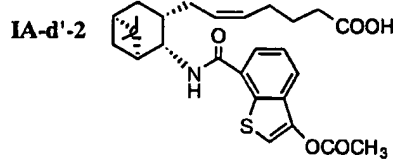
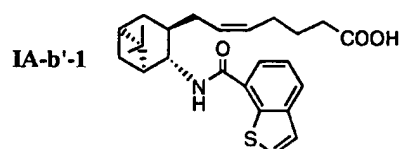
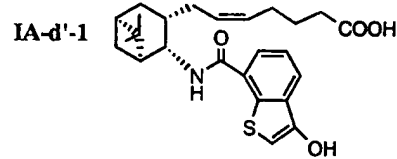
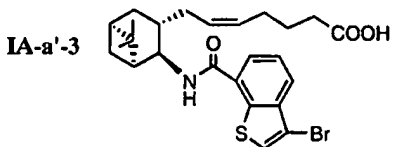
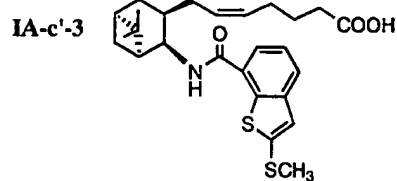
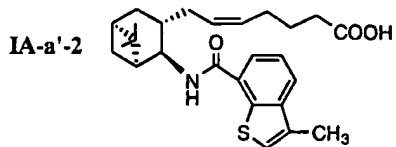
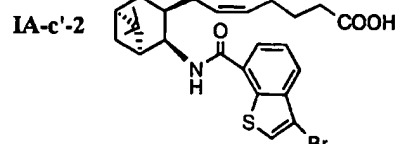
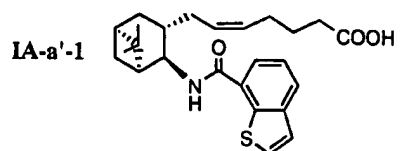
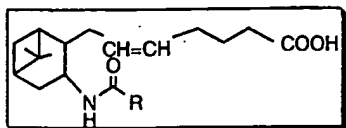


表 5



Compd.No.

Compd.No.

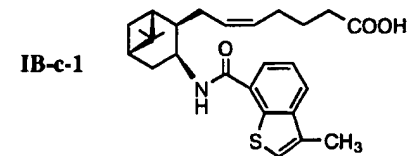
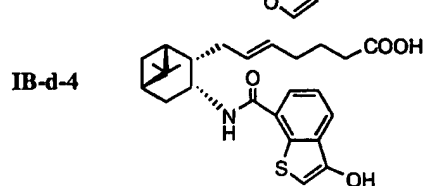
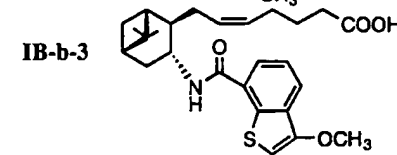
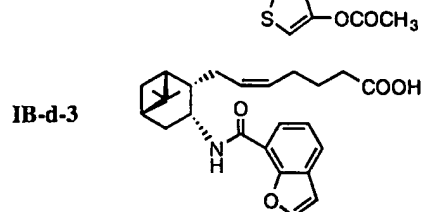
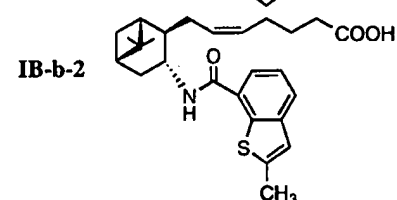
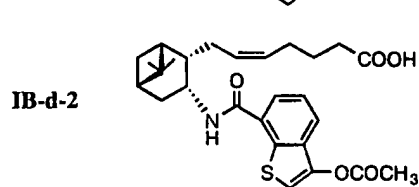
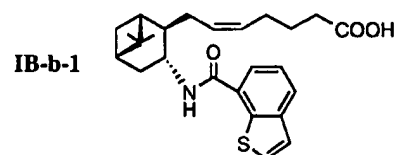
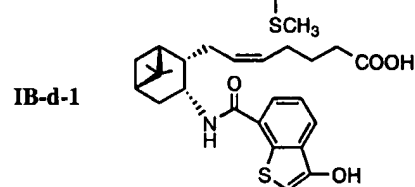
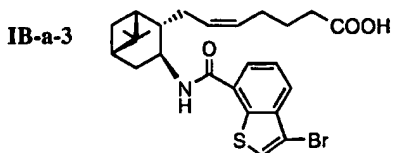
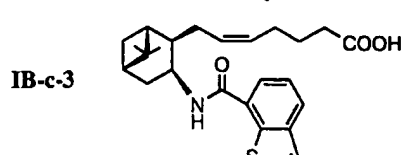
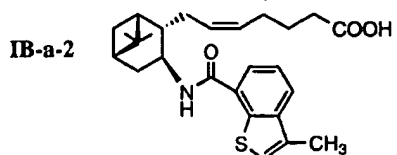
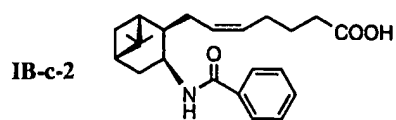
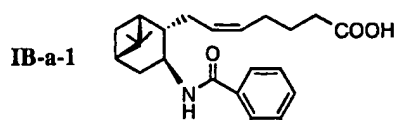
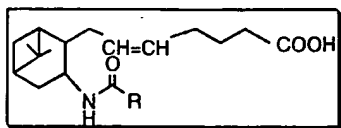


表 6



Compd.No.

Compd.No.

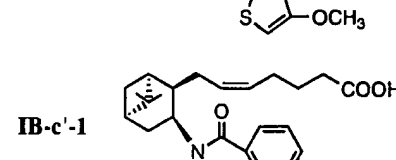
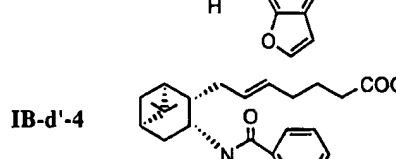
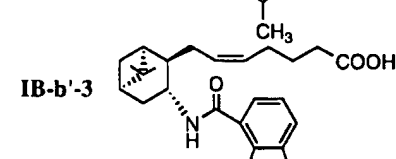
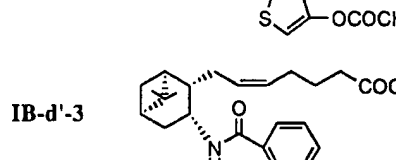
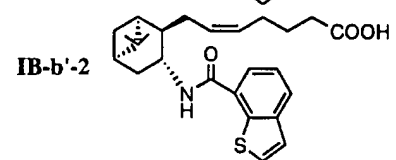
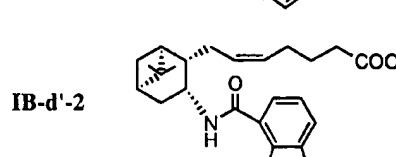
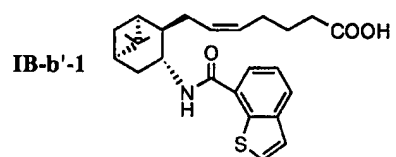
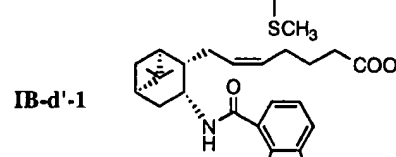
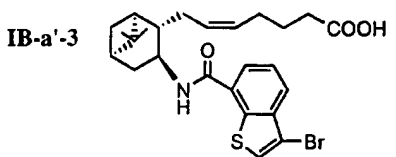
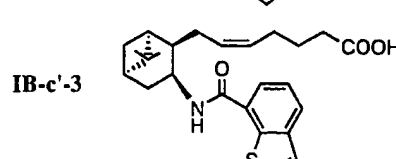
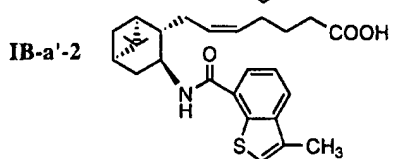
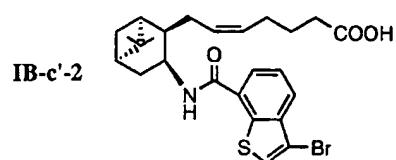
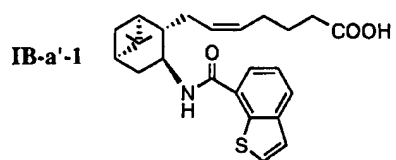


表 7

化合物 No.	物性値
IA-a-1	<p>NMR δ (CDCl₃ ppm), 300MHz</p> <p>0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.52 (14H, m), 4.40 (1H, m), 5.34 - 5.53 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=9.0Hz), 7.38 and 7.58 (each 1H, d, J=5.7Hz), 7.42 (1H, t, J=7.7Hz), 7.55 (1H, m), 7.59 (1H, m).</p> <p>IR (CHCl₃) : 3517, 3457, 3419, 3063, 3028, 3013, 2925, 2870, 2669, 1740, 1708, 1650, 1584, 1567, 1519, 1495 cm⁻¹.</p>
IA-a-2	<p>(CD₃OD) 0.99 (1H, d, J=9.6Hz), 1.18 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54-2.46 (14H, m), 4.24 (1H, m), 5.39 - 5.51 (2H, m), 7.41 and 7.65 (each 1H, d, J=5.7Hz), 7.45 (1H, t, J=7.8Hz), 7.80 (1H, m), 7.99(1H,m).</p> <p>IR (KBr) : 3512, 3062, 2984, 2921, 2867, 1636, 1567, 1523, 1496, 1459 cm⁻¹.</p> <p>$[\alpha]_D +51.6^\circ$ (CH₃OH, c = 1.00, 26°C).</p>
IA-a-3	<p>0.99 (1H, d, J=9.9Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.49 (14H, m), 4.37 (1H, m), 5.34 - 5.51 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=8.7Hz), 7.47 (1H, t, J=7.5Hz), 7.52 (1H, dd, J=1.5 and 7.5Hz), 7.88 (1H, dd, 1.5 and 7.5Hz).</p> <p>IR(CHCl₃) : 3517, 3457, 3419, 3063, 3028, 3013, 2925, 2870, 2669, 1740, 1708, 1650, 1584, 1567, 1519, 1495 cm⁻¹.</p> <p>$[\alpha]_D +48.1^\circ$ (CH₃OH, c = 1.01, 26°C).</p>
IA-a-4	<p>0.99 (1H, d, J=9.9Hz), 1.15 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.52 (14H, m), 2.45 (3H, d, J=1.2Hz), 4.40 (1H, m), 5.34 - 5.53 (2H, m), 6.49 (1H, d, J=9.0Hz), 7.21 (1H, m), 7.44 (1H, t, J=7.8Hz), 7.54 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz).</p> <p>IR(CHCl₃) : 3511, 3456, 3416, 2663, 1708, 1650, 1507 cm⁻¹.</p> <p>$[\alpha]_D +65.9^\circ$ (CH₃OH, c=1.01, 25°C).</p>

表 8

化合物 No.	物性値
IA-a-5	<p>0.99 (1H, d, J=9.9Hz), 1.15 and 1.23 (each 3H, each s), 1.54 - 2.51 (14H, m), 2.60 (3H, d, J=1.2Hz), 4.38 (1H, m), 5.34 - 5.53 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=8.4Hz), 7.01 (1H, m), 7.35 (1H, t, J=7.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz), 7.77 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz).</p> <p>IR(CHCl₃) : 3517, 3456, 3418, 2662, 1740, 1707, 1650, 1508 cm⁻¹.</p> <p>[α]_D +57.0° (CH₃OH, c = 1.01, 25°C).</p>
IA-a-6	<p>0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.15 and 1.23 (each 3H, each s), 1.54 - 2.51 (14H, m), 2.63 (3H, s), 4.38 (1H, m), 5.34 - 5.52 (2H, m), 6.46 (1H, d, J=8.4Hz), 7.18 (1H, s), 7.36 (1H, t, J=7.8Hz), 7.42 (1H, dd, J=1.2 and 7.5Hz), 7.76 (1H, dd, J=1.2 and 7.5Hz).</p> <p>IR(CHCl₃) : 3512, 3457, 2667, 1741, 1708, 1649, 1519, 1494 cm⁻¹.</p> <p>[α]_D +45.3° (CH₃OH, c = 1.01, 25°C).</p>
IA-a-7	<p>0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.51 (14H, m), 4.39 (1H, m), 5.34 - 5.52 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=8.4Hz), 7.52 (1H, t, J=7.8Hz), 7.59 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz), 7.59 (1H, s), 7.98 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz).</p> <p>IR(CHCl₃) : 3517, 3456, 2666, 1708, 1650, 1517, 1493 cm⁻¹.</p> <p>[α]_D +65.4° (CH₃OH, c = 1.01, 23°C).</p>
IA-a-8	<p>0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.54 - 2.50 (14H, m), 4.37 (1H, m), 5.34 - 5.51 (2H, m), 6.47 (1H, d, J=8.7Hz), 7.36 (1H, s), 7.38 (1H, t, J=7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz), 7.82 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz).</p> <p>IR(CHCl₃) : 3516, 3458, 2667, 1708, 1649, 1522, 1498 cm⁻¹.</p> <p>[α]_D +45.0° (CH₃OH, c = 1.01, 23°C).</p>

表 9

化合物 No.	物性値
IA-a-9	0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.55 - 2.52 (14H, m), 3.98 (3H, s), 4.38 (1H, m), 5.34 - 5.53 (2H, m), 6.42 (1H, s), 6.49 (1H, d, J=8.4Hz), 7.41 (1H, t, J=7.8Hz), 7.58 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz), 7.93 (1H, dd, J=0.9 and 7.8Hz). IR(CHCl ₃) : 3511, 3457, 3413, 2663, 1741, 1708, 1650, 1508 cm ⁻¹ . [α] _D +60.4° (CH ₃ OH, c = 1.01, 24°C).
IA-a-10	0.99 (1H, d, J=10.2Hz), 1.16 and 1.24 (each 3H, each s), 1.47 (9H, s), 1.54 - 2.52 (14H, m), 4.38(1H, m), 5.34 - 5.53 (2H, m), 6.48 (1H, d, J=8.7Hz), 7.07 (1H, s), 7.35 (1H, t, J=7.8Hz), 7.45 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz). IR(CHCl ₃) : 3516, 3457, 3417, 2668, 1740, 1708, 1648, 1506 cm ⁻¹ . [α] _D +54.8° (CH ₃ OH, c = 1.01, 25°C).
IA-a-11	1.01 (1H, d, J=9.9Hz), 1.17 and 1.25 (each 3H, each s), 1.55 - 2.54 (14H, m), 4.42 (1H, m), 5.35 - 5.54 (2H, m), 6.52 (1H, d, J=8.7Hz), 7.43 - 7.49 (2H, m), 7.53 (1H, d, J=7.8Hz), 7.66 (1H, dd, J=0.9 and 7.5Hz), 7.91 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.29 (1H, dd, J=1.2 and 7.8Hz). IR(CHCl ₃) : 3515, 3457, 2666, 1741, 1708, 1650, 1510, 1471 cm ⁻¹ . [α] _D +65.3° (CH ₃ OH, c = 1.01, 25°C).
IA-a-12	1.02 (1H, d, J=10.2Hz), 1.20 and 1.26 (each 3H, each s), 1.57 - 2.54 (14H, m), 4.43 (1H, m), 5.35 - 5.56 (2H, m), 6.60 (1H, d, J=9.0Hz), 7.57 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.73 (1H, d, J=5.7Hz), 7.96 (1H, s), 7.99 (1H, m), 8.01 (1H, d, J=5.4Hz), 8.36 (1H, m). IR(CHCl ₃) : 3671, 3514, 3451, 2669, 1739, 1708, 1649, 1515 cm ⁻¹ . [α] _D +72.8° (CH ₃ OH, c = 1.00, 25°C).

表 1 0

化合物 No.	物性値
IA-a-13	1.01 (1H, d, J=9.9Hz), 1.22 and 1.25 (each 3H, each s), 1.57 - 2.56 (14H, m), 4.07 (3H, s), 4.41 (1H, m), 5.35 - 5.58 (2H, m), 6.81 (1H, d, J=8.4Hz), 6.95 (1H, d, J=7.2Hz), 7.59 (1H, t, J=8.1Hz), 7.72 (1H, d, J=5.7Hz), 7.94 (1H, m), 7.97 (1H, d, J=5.7Hz), 8.49 (1H, s). IR(CHCl ₃) : 3513, 2667, 1647, 1620, 1515, 1493, 1461cm ⁻¹ . [α] _D +73.2° (CH ₃ OH, c = 1.00, 25°C).
IA-a-14	1.04 (1H, d, J=10.5Hz), 1.28 and 1.37 (each 3H, each s), 1.57 - 2.58 (14H, m), 4.50 (1H, m), 5.34 - 5.56 (2H, m), 7.36 - 7.56 (4H, m), 7.96 (1H, dd, J=1.5 and 7.5Hz), 8.05 (1H, dd, J=1.5 and 7.5Hz), 8.09 (1H, d, J=9.0Hz), 8.27 (1H, dd, J=1.5 and 7.5Hz). IR(CHCl ₃) : 3517, 2670, 1738, 1708, 1655, 1537, 1490, 1473 cm ⁻¹ . [α] _D +42.2° (CH ₃ OH, c = 1.00, 24°C).

上記実施例で得た化合物につき、以下の実験例に示す方法で、インビボ及びインビトロ活性を試験した。

実験例 1 P G D₂ 受容体の結合実験

試験材料及び試験方法

(1) ヒト血小板膜画分の調製

健常人（成人男性及び女性）の静脈より 3.8 % クエン酸ナトリウムの入ったプラスチック製シリンジにて採血した血液をプラスチック製試験管に入れ、軽く転倒混和した後、室温で、1800 rpm、10 分間遠心分離し、上清の多血小板血漿[PRP (Platelet rich plasma)] を採取した。この PRP をさらに室温、2300 rpm、2 2 分間の遠心分離に付し、血小板を得た。得られた血小板は homogenizer (Ultra-

Turrax) を用いてホモジナイズした後、4℃、20000 rpm、10 分間遠心分離を 3 回行い、血小板膜画分を得た。膜画分は蛋白定量後、2 mg/ml とし、結合実験に供するまで -80℃ で冷凍保存した。

(2) PGD₂ 受容体の結合実験

結合反応液 (50 mM Tris/HCl, pH 7.4, 5 mM MgCl₂) 0.2 ml に、ヒト血小板膜画分 (0.1 mg) 及び 5 nM [³H] PGD₂ (115 Ci/mmol) を加え、4℃ で 90 分間反応させた。反応後ガラス繊維濾紙を用いて濾過し、冷生理食塩水で数回洗浄し、濾紙に残った放射活性を測定した。特異的結合量は全結合量から非特異的結合量 (10 μM PGD₂ 存在下で、同様にして求めた放射活性量) を差し引いた値とした。各化合物の結合阻害活性は、化合物非存在下での結合量を 100% とし、各化合物存在下での結合量 (%) を求めて置換曲線を作成することにより、50% 抑制濃度 (IC₅₀ 値) を算出した。結果を表 11 に示す。

表 11

化合物 No.	IC ₅₀ (nM)
IA-a-1	26
IA-a-4	11
IA-a-7	1.2
IA-a-9	0.41

実験例 2 ヒト血小板を使った PGD₂ 受容体の拮抗活性

あらかじめ 1/9 量のクエン酸-デキストロース液を添加したシリンジで健康人から末梢血を採取し、180 g で 10 分間遠心した後、上清 (PRP: platelet rich plasma) を採取する。得られた PRP を洗浄バッファーで 3 回遠心洗浄した後、血小板数をマイクロセルカウンターでカウントする。最終濃度 5 × 10⁸ 個/ml となるように調製した血小板浮遊液を 37℃ に加温後、3-イソブチル-1-メチルキサンチン (0.5 mM) で 5 分間前処置し、種々の濃度に希釈した化合物を添加し、その 10 分後に 0.1 μM の PGD₂ を添加して反応を惹起した。

その2分後に塩酸を加えて反応を停止し、超音波ホモジナイザーにて血小板を破壊し、遠心後その上清中のcAMPを放射アッセイにて定量する。薬物のPGD₂受容体拮抗活性はPGD₂添加によって増加するcAMP量に対する抑制率を各濃度で求め、50%の阻害を示す薬物濃度を算出して評価した。結果を表12に示す。

表 1 2

化合物 No.	IC ₅₀ (n M)
IA-a-1	42
IA-a-4	150
IA-a-7	11
IA-a-9	4.4

実験例 3 鼻閉モデルによる実験

モルモットを用いる鼻腔抵抗の測定及び抗鼻閉作用の評価の方法を以下に示す。

1%卵白アルブミン(OVA)溶液を超音波ネブライザーでエアロゾル化し、これをハートレイ(Hartley)系雄性モルモットに1週間隔で2回、各10分間吸入させて感作し、その7日後に抗原を暴露して反応を惹起した。ペントバルビタール(30 mg/kg, i.p.)麻酔下にモルモットの気管を切開して鼻腔側と肺側にそれぞれカニューレを装着し、肺側には毎分60回、1回4 mlの空気を送気する人工呼吸器を接続した。ガラミン(2 mg/kg, i.v.)でモルモットの自発呼吸を停止させた後、鼻腔側のカニューレより人工呼吸器を用いて毎分70回、1回4 mlの空気を送り、この送気に必要な空気圧を側枝に装着したトランスデューサーを介して測定し、鼻腔抵抗の指標とした。抗原の暴露は3% OVA溶液のエアロゾルを鼻腔内に3分間暴露することにより行った。被検薬物(10 mg/kg)は抗原暴露の60分前に経口投与した。成績は抗原暴露直後から30分後までの鼻腔抵抗を連続的に測定し、その30分間のAUC(縦軸に鼻腔抵抗(cm H₂O)、横軸に時間(0~30分間))を指標に、ピークルに対する抑制率として表示し

た。結果を表 1 3 に示す。

表 1 3

化合物 No.	抑制率 (%)
IA-a-1	8 0

実験例 4 抗原誘発による鼻腔内好酸球浸潤に対する作用

ハートレイ系雄性モルモットにサイクロフォスファミド (30 mg/kg) を腹腔内注射し、2 日後に卵白アルブミン (OVA) 1 mg と水酸化アルミニウム 100 mg を含む懸濁液 1 ml を腹腔内注射した。その 3 週間後に追加免疫として OVA 10 µg と水酸化アルミニウム 100 mg を含む懸濁液 1 ml を腹腔内注射して全身的に感作した。その 3 週間後から局所感作として 1 % OVA を 10 µl ずつ両鼻腔に 2 - 4 日間隔で 4 回点鼻し、最終点鼻感作 5 - 7 日後に抗原誘発を行った。抗原誘発の 5 時間後、無麻酔下で 1 % OVA 10 µl を点鼻し、モルモットを放血致死させ、鼻腔内を 10 ml の生理食塩水で洗浄して液を回収した。回収した洗浄液を遠心し、細胞を 100 µl の生理食塩水に再懸濁後、チュルク染色して総細胞数をカウントした。その後、塗抹標本を作製し、メイグリュンワルド-ギムザ染色を施した後細胞分類を行い、好酸球の割合を調べ総細胞数を掛けて細胞数を求めた。尚、被験薬物 (IA-a-1) は 0.5 % メチルセルロースに溶解し、30 mg/kg を抗原誘発の 1 時間前に経口投与した。結果を添付の図 1 に示す。

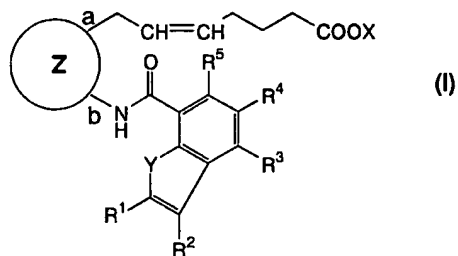
上記実験例 1 および 2 より、本発明化合物は強い PGD₂ 拮抗作用を有し、実験例 4 より、本発明化合物は好酸球の浸潤を有意に抑制し、実験例 3 より本発明化合物は鼻閉に有用であることがわかる。

産業上の利用可能性

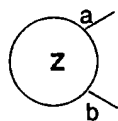
本発明は、 PGD_2 拮抗剤、好酸球浸潤抑制剤、肥満細胞機能不全が関与する疾患、全身性肥満細胞症及び全身性肥満細胞活性化障害の治療剤、さらには抗気管収縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー性鼻炎剤、抗アレルギー性結膜炎剤、抗蕁麻疹剤、虚血再灌流傷害治療薬、抗炎症剤、抗アトピー性皮膚炎剤として有用である化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を提供する。

請 求 の 範 囲

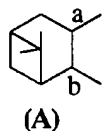
1. 式 (I) :



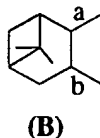
(式中、



は



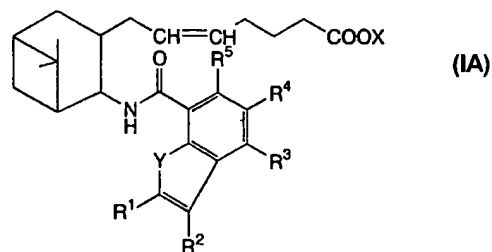
または



を表わし、

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲン、アシルオキシまたは置換されていてもよいアミノを表わすか、または R^1 および R^2 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい炭素環を表わしてもよく、 R^3 および R^4 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい炭素環または置換されていてもよいチオフェンを表わしてもよく、または R^4 および R^5 は隣接する炭素原子と一緒に置換されていてもよい炭素環を表わしてもよい、YはOまたはSを表わし、Xは水素またはアルキルを表わし、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

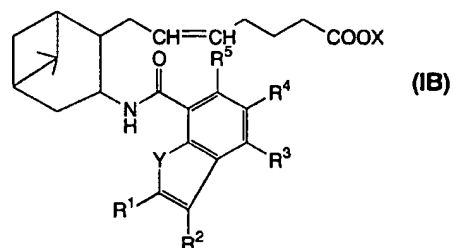
2. 式 (IA) :



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、YおよびXは前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される請求の範囲第1項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

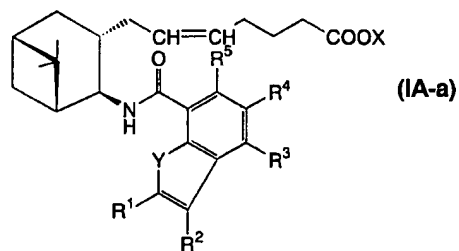
3. 式 (IB) :



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、YおよびXは前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される請求の範囲第1項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

4. 式 (IA-a) :

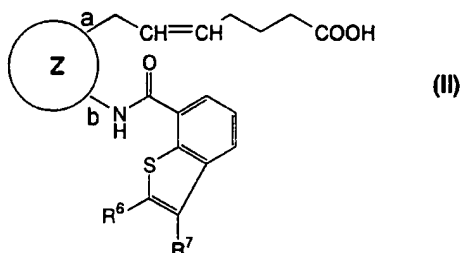


(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、YおよびXは前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

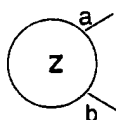
で示される請求の範囲第2項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

5. R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 および R^6 がそれぞれ独立して水素、メチル、*t*-ブチル、メチルチオ、メトキシ、プロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

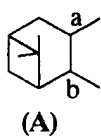
6. 式 (II) :



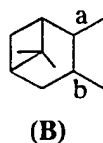
(式中、



は



または

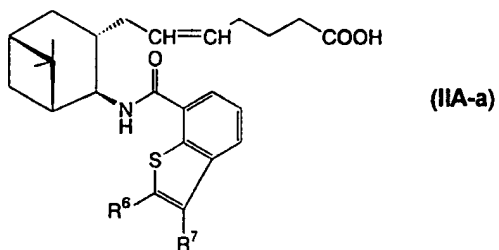


を表わし、

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアシルオキシを表わし、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

7. 式 (IIA-a) :

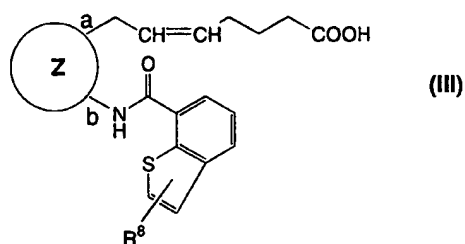


(式中、 R^6 および R^7 は前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

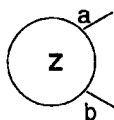
で示される請求の範囲第6項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

8. R^6 および R^7 がそれぞれ独立して水素、メチル、*t*-ブチル、メチルチオ、メトキシ、プロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである請求の範囲第6項または第7項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

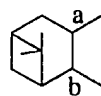
9. 式(III) :



(式中、

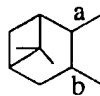


は



(A)

または



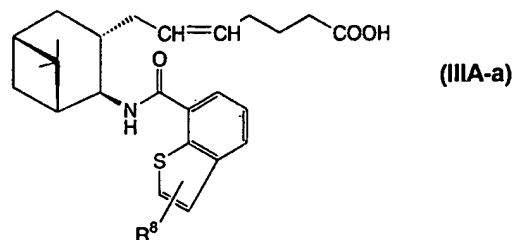
(B)

を表わし、

R^8 は水素、アルキル、アルコキシ、アルキルチオ、ヒドロキシ、ハロゲンまたはアシルオキシを表わし、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

10. 式(IIIA-a) :



(式中、 R^8 は前記と同意義であり、 α 鎖の二重結合はE配置またはZ配置を表わす)

で示される請求の範囲第9項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

11. R^8 が水素、メチル、t-ブチル、メチルチオ、メトキシ、プロモ、ヒドロキシまたはアセトキシである請求の範囲第9項または第10項記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

12. α 鎖の二重結合がE配置である請求の範囲第1項～第11項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

13. α 鎖の二重結合がZ配置である請求の範囲第1項～第11項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物。

14. 請求の範囲第1項～第13項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する医薬組成物。

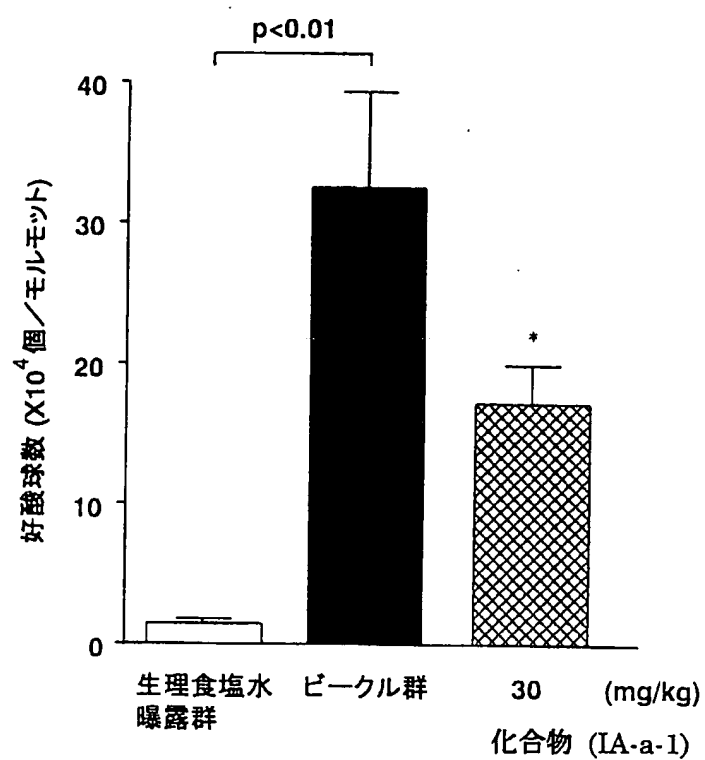
15. 請求の範囲第1項～第13項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するPGD₂拮抗剤。

16. 炎症性細胞の浸潤を抑制する、請求の範囲第1項～第13項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有するPGD₂拮抗剤。

17. 炎症性細胞が好酸球である請求の範囲第16項記載のPGD₂拮抗剤。

18. 請求の範囲第1項～第13項のいずれかに記載の化合物もしくはその製薬上許容される塩またはそれらの水和物を含有する鼻閉治療剤。

第1図



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/04526

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ C07D307/91, C07D333/52, C07D333/54, C07D333/64, C07D333/62, C07D307/79, A61K31/38, A61K31/34 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl ⁶ C07D307/91, C07D333/52, C07D333/54, C07D333/64, C07D333/62, C07D307/79, A61K31/38, A61K31/34 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA (STN), REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	Tatsuo Tsuru, Tsunetoshi Honma et al., "Bicyclo[2.2.1]heptane and ... Antagonists" Vol. 40, No. 22, J. Med. Chem., October 24, 1997, pages 3504 to 3507 especially pages 3505	1-18
PA	WO, 97/00853, A1 (Shionogi & Co., Ltd.), January 9, 1997 (09. 01. 97) & AU, 9661370, A	1-18
A	JP, 1-52751, A (Shionogi & Co., Ltd.), February 28, 1989 (28. 02. 89) & EP, 290285, A2 & US, 4904819, A & AU, 8815347, A	1-18
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search March 3, 1998 (03. 03. 98)		Date of mailing of the international search report March 17, 1998 (17. 03. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D307/91、C07D333/52、C07D333/54、C07D333/64、C07D333/62、C07D307/79、A61K31/38、A61K31/34

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ C07D307/91、C07D333/52、C07D333/54、C07D333/64、C07D333/62、C07D307/79、A61K31/38、A61K31/34

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P X	Tatsuo Tsuru, Tsunetoshi Honma et al. 「Bicyclo[2.2.1]heptane and . . . Antagonists」 Vol. 40, No. 22, J. Med. Chem., October 24 1997, pages 3504 to 3507 especially pages 3505	1 ~ 18
P A	WO, 97/00853、A1 (塩野義製薬株式会社) 9. 1月. 1997 (09. 01. 97) & AU, 9661370, A	1 ~ 18
A	J P, 1-52751, A (塩野義製薬株式会社) 28. 2月. 1989 (28. 02. 89) & EP, 290285, A2 & US, 4904819, A & AU, 8815347, A	1 ~ 18

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03. 03. 98

国際調査報告の発送日

17.03.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

福井 悟

4C

9160

電話番号 03-3581-1101 内線 3454